

**VERS UNE AMÉLIORATION
DU COMPORTEMENT DE L'AMPICILLINE**
**Etude pharmacocinétique du probénécidate
de pivampicilline (MK-356)**

THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Françoise RUEFF-BERGUIG
de BÂLE-VILLE

THÈSE N° 3399



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545931_0045

**VERS UNE AMÉLIORATION
DU COMPORTEMENT DE L'AMPICILLINE**
**Etude pharmacocinétique du probénécidate
de pivampicilline (MK-356)**

THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Françoise RUEFF-BERGUIG

de BÂLE-VILLE

THÈSE N° 3399

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le doyen:
William Geisendorf

Genève, le 9 mai 1974

Thèse N° 3399

Remerciements

Je tiens à exprimer ma vive reconnaissance au professeur Jean Fabre pour ses précieux conseils et la bienveillance avec laquelle il a dirigé cette étude.

Mes remerciements vont aussi à Mesdames M. Rudhardt et A. Herrera pour leur précieuse collaboration.



Vers une amélioration du comportement de l'ampicilline. Etude pharmacocinétique du probénécide de pivampicilline (MK-356)

Toward a Better Behaviour of Ampicillin Pharmacokinetic Study of the Probenecidate of Pivampicillin (MK-356)

F. Rueff-Berguig

Résumé

Quantité de recherches ont été entreprises pour améliorer l'absorption digestive et pour prolonger la durée d'action des antibiotiques. Un exemple en est donné par la mise au point du probénécide de pivampicilline (MK-356), un ester complexe qui se scinde en ampicilline, probénécide et formaldéhyde après avoir quitté la lumière digestive. Les caractéristiques pharmacocinétiques de cette substance sont étudiées chez 20 sujets, en comparaison avec celles de la pivampicilline. Les deux médicaments subissent une absorption digestive pratiquement complète, au lieu d'environ 45 % pour l'ampicilline. Les temps de demi-vie de décroissance dans le sérum sont respectivement de 52 minutes pour la pivampicilline, 67 minutes pour le MK-356 après une prise de 1050 mg et 77 minutes à dose double. L'efficacité de l'antibiotique est donc fortement accrue par rapport à l'ampicilline et aussi, dans une moindre mesure, par rapport à la pivampicilline. Mais la formule mériterait d'être améliorée par l'introduction d'une plus grande quantité de probénécide dans la molécule.

En dépit de leur efficacité, les antibiotiques actuellement utilisés présentent encore des caractéristiques pharmacocinétiques peu satisfaisantes: la plupart ne sont que très imparfaitement absorbés après administration orale et beaucoup disparaissent trop rapidement de l'organisme. Quantité de recherches ont été entreprises et sont encore en cours pour améliorer la situation.

Summary

Numerous studies have been undertaken to improve the digestive absorption and prolong the activity of antibiotics. An example is given by clarifying the activity of the probenecidate of pivampicillin (MK-356), a complex ester that breaks down into ampicillin, probenecide and formaldehyde after leaving the digestive tract. A comparison is made between the pharmacokinetics of this substance and that of pivampicillin in 20 subjects. The two drugs undergo almost complete digestive absorption compared to the 45 % for ampicillin. The serum half-life for pivampicillin is 52 minutes, 67 minutes for MK-356 after a dose of 1050 mg and 77 minutes if this dose is doubled. Therefore, the effectiveness of this drug is greatly increased compared to ampicillin, and also to a lesser degree compared to pivampicillin. But its formula should be improved by adding a greater amount of probenecide into its molecule.

Comment améliorer l'absorption digestive des antibiotiques?

Les tétracyclines illustrent bien cet aspect du problème. L'ancêtre du groupe, la chlortétracycline, n'était guère absorbée qu'à 30 % — d'où une mauvaise utilisation, exigeant l'administration de fortes doses, et surtout une action irritante sur l'intestin, responsable de fré-

quents désagréments digestifs sous forme de diarrhées et de colites (8). De discrètes modifications chimiques permirent de remédier à ces inconvénients: en supprimant un atome de chlore, on obtint la tétracycline, absorbée à 77 % et, du même coup, beaucoup mieux tolérée (19). La doxycycline, qui en diffère par le simple déplacement d'un hydrogène, apporta enfin la solution satisfaisante: elle est absorbée de manière presque complète, à 95 % environ; aussi ne provoque-t-elle presque jamais de complications intestinales (6, 7). Prescrite à raison de 100 mg par jour, elle détermine les mêmes taux sériques que 2000 mg de chlortétracycline. Soulignons qu'il fallut près de 20 ans pour parvenir à cet heureux résultat.

Les progrès ont été plus lents encore dans le domaine des pénicillines. La pénicilline G est largement détruite par l'acidité gastrique; son absorption digestive ne dépasse pas $\frac{1}{3}$ de la dose, rendant illusoire sa prescription par voie orale. Un pas important fut accompli avec la mise au point de la phénoxyéthyl-pénicilline, ou pénicilline V, absorbée pour environ 50 % avec, malheureusement, d'assez grandes variations individuelles (28) et le risque d'une pénétration minime en cas d'affections digestives (23). On en demeure là pour l'instant; malgré de multiples tentatives de modifications chimiques, on ne dispose d'aucune pénicilline orale dont l'absorption soit complète ou presque.

La situation est plus insatisfaisante pour la carbénicilline. Celle-ci est totalement détruite par l'acidité gastrique, aussi l'administration parentérale entre-t-elle seule en ligne de compte (1). Depuis peu, on dispose d'une molécule complexe, l'indanyl-carbénicilline, qui résiste bien à la traversée de l'estomac: toutefois, son absorption digestive ne semble pas dépasser 36 %, ce qui est mieux que rien, mais limite son emploi au traitement des infections rénales. Ce dernier est possible grâce à la forte concentration de l'antibiotique dans les urines; en revanche, les taux sériques obtenus sont insuffisants pour atteindre les microorganismes situés ailleurs, dans les poumons en particulier (5).

L'ampicilline est assez mal absorbée: environ 45 % de la quantité ingérée passe dans la circulation sanguine, le reste s'éliminant par les selles (3). Il en résulte parfois des désagréments intestinaux. Et, pour obtenir des concentrations sériques comparables, il est nécessaire de donner per os des doses plus de deux fois supérieures à celles qu'on administrerait par voie parentérale. Après une longue période de stagnation, on est récemment parvenu à améliorer la situation par la mise au point d'un ester pivaloyl-méthyle de l'ampicilline: la pivampicilline. Administrée per os, la pivampicilline est pratiquement absorbée en totalité (9, 10, 11). Immédiatement après avoir franchi la muqueuse digestive, elle est hydrolysée en ampicilline et formaldéhyde sous l'influence d'une estérase non spécifique. Voilà donc un second antibiotique dont le problème de l'absorption est résolu.

En revanche, aucun progrès ne semble s'esquisser en ce qui concerne la gentamicine, la colistine, la streptomycine, la kanamycine ou la vancomycine: tous ces antibiotiques ne peuvent être introduits que par injection (13).

L'absorption de l'érythromycine est améliorée lorsque cet antibiotique est présenté sous forme d'éthyl-carbonate ou de lauryl-sulfate, mais elle demeure néanmoins incomplète (4, 13).

Comment retarder l'excrétion des antibiotiques?

Pour assurer le maintien de concentrations plasmatiques efficaces, l'antibiotique introduit dans l'organisme ne devrait pas en disparaître trop rapidement. Là encore, le groupe des tétracyclines illustre les progrès qui peuvent être accomplis et, du même coup, les délais nécessaires pour y parvenir. Le temps de demi-vie plasmatique de la chlortétracycline ne dépassait pas 5,6 heures (19); pour assurer le maintien de taux sériques bactériostatiques efficaces, il faut prescrire cet antibiotique toutes les 6 heures. La tétracycline et l'oxytétracycline marquent une discrète amélioration, avec des demi-vies de 8,2 et 9,2 heures respectivement (19, 25). Des progrès décisifs ont été accomplis avec la mise au point de la déméthylchlortétracycline (demi-vie 12 heures), de la méthacycline (14 heures) et de la minocycline (13 heures), qu'il est possible de donner toutes les 12 heures (15, 17, 20). Avec une demi-vie de 17 heures qui se prolonge aux alentours de 24 heures après trois jours de traitement, la doxycycline marque une nouvelle étape: cet antibiotique assure un effet bactériostatique permanent avec une seule prise quotidienne (6, 29). Mais il s'est écoulé bien des années entre la découverte de la chlortétracycline par Duggar en 1948 (2) et les premières applications cliniques de la doxycycline en 1966 (29).

Les autres antibiotiques ont une action sensiblement plus fugace. Il faut donc les administrer à intervalles rapprochés, et le plus souvent à forte dose si l'on prétend maintenir des concentrations humorales efficaces tout en ménageant des délais raisonnables entre les prises. Cela est évident pour la pénicilline, dont la demi-vie mesure 30 minutes seulement (21); 6 heures après l'administration du médicament, ses concentrations plasmatiques représenteront moins du centième des maximums obtenus peu après l'administration. On est dès lors conduit à procéder par à-coups, ce qui est souvent acceptable du moment qu'il s'agit d'un bactéricide; il importe toutefois que les périodes d'inefficacité ne soient pas trop prolongées. Pour le moment, aucun progrès n'a pu être réalisé pour prolonger la durée d'action de la pénicilline. Il en va de même pour ses dérivés, dont les demi-vies sont du même ordre de grandeur: 30 minutes pour la dicloxacilline et la méthicilline (18), 50 minutes pour la carbénicilline (5, 24) et l'ampicilline (27).

Le seul recours réside dès lors en des artifices, c'est-à-dire l'administration simultanée d'une substance capable de retarder l'excrétion urinaire des pénicillines.

Cette excrétion s'effectue au niveau du tube proximal; elle relève d'un système commun à de nombreux acides organiques. Ces substances ont la propriété d'inhiber mutuellement leur excrétion — comme si elles provoquaient des embouteillages sur l'unique chemin trop étroit qu'elles empruntent (14). Parmi ces substances, le probénécide est largement utilisé pour retarder l'excrétion de la pénicilline. Administré à la dose de 0,5 à 2 g par prise, il permet de maintenir les concentrations plasmatiques de l'antibiotique à des valeurs plus de deux fois supérieures à celles qu'on observait sans son adjonction. Cet effet inhibiteur de l'excrétion s'étend à tous les dérivés de la pénicilline, en particulier la carbénicilline — pour laquelle cela représente un avantage économique appréciable — et l'ampicilline. Dans le traitement de la blennorragie en une dose, on recommande d'associer 2 grammes de probénécide à 2 grammes d'ampicilline (12).

Le probénécidate de pivampicilline

Une nouvelle direction de recherche s'est ouverte avec la mise au point d'un ester complexe où une molécule de pivampicilline est liée à une molécule de probénécide en une seule molécule, le probénécidate de pivampicilline (MK-356). Chez le chien, cette substance a permis d'obtenir des taux sériques d'ampicilline élevés pendant des périodes plus prolongées qu'avec la pivampicilline simple (22), ce qui laissait espérer d'intéressantes applications cliniques.

Le MK-356 se présente comme une substance cristalline sans goût, soluble dans l'eau, pouvant donc être administrée sous forme de tablettes ou sous forme de sirop. Chaque tablette de MK-356 est dosée à 525 mg et, par hydrolyse, libère 200 mg de probénécide et un équivalent molaire de 350 mg de pivampicilline. Celle-ci libère à son tour, par hydrolyse, un équivalent molaire de 250 mg d'ampicilline. En définitive, c'est de l'ampicilline qui est libérée dans la circulation sanguine. Mais cet antibiotique a été présenté à l'organisme sous une forme modifiée qui permettait d'espérer la réalisation des deux objectifs pharmacologiques évoqués ci-dessus: une meilleure absorption digestive et une durée d'action plus longue.

Dans le présent travail, nous nous proposons d'étudier chez l'homme la pharmacocinétique du MK-356 et d'établir des comparaisons avec la pivampicilline afin de vérifier si cette nouvelle substance répond à ce qu'on en pouvait attendre. Nous verrons que, par rapport à l'ampicilline, un progrès majeur a été réalisé en ce qui concerne l'absorption digestive. En revanche, l'accroissement de la durée d'efficacité, bien qu'évident, demeure encore limité: le MK-356 marque donc une étape mais non pas encore un aboutissement dans la marche vers un dérivé de l'ampicilline aux propriétés pharmacologiques idéales.

Méthode

Cette étude porte sur 20 volontaires de sexe masculin, âgés de 23 à 35 ans, d'un poids moyen de 70 kg (59 à 79 kg), en bonne santé, ne présentant pas d'antécédent allergique vis-à-vis des pénicillines, des céphalosporines ou du probénécide et n'ayant pris aucun médicament durant les 3 jours précédant les tests. Selon une randomisation permettant d'établir des comparaisons sans l'influence du poids des sujets, nous avons formé deux groupes de 10 volontaires. Les sujets du groupe I ont reçu un équivalent molaire de 500 mg d'ampicilline, au cours de chacune des 2 journées de tests, une fois sous forme de 2 tablettes de 525 mg de probénécidate de pivampicilline (MK-356) en une prise unique à 8 heures, après 12 heures de jeûne, et une autre fois sous forme de capsules de 350 mg d'hydrochlorure de pivampicilline, soit une capsule de Pivatil® à 8 heures, après 12 heures de jeûne, et une capsule à 14 heures, 2 heures après le repas de midi. Les sujets du groupe II ont reçu un équivalent molaire de 1000 mg d'ampicilline, soit une dose double de celle des sujets du groupe I, selon le même schéma. Pendant la durée des tests, les volontaires n'accomplissent aucun effort physique, ils prennent un petit déjeuner à 10 heures, un repas entre 11 h 30 et 12 h et un autre à 19 h. Tous avaient donné leur consentement à ces tests dont ils connaissaient clairement la nature.

Des échantillons de sang sont prélevés immédiatement avant l'administration de MK-356, puis 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 et 12 heures après ingestion de la drogue, pour déterminer les taux sériques d'ampicilline. Les dosages urinaires d'antibiotique ont eu lieu dans les échantillons émis avant la médication, puis 1, 2, 3, 6, 12 et 24 heures après la prise de MK-356. Lors de l'administration d'hydrochlorure de pivampicilline, on détermine les taux sériques d'ampicilline dans les échantillons sanguins prélevés avant la médication, puis 1, 2, 3, 4 et 6 heures après la première dose, et 1, 2, 3, 4 et 6 heures après la deuxième dose. Les dosages urinaires d'antibiotiques ont été effectués dans les échantillons émis avant la médication, puis 1, 2, 3 et 6 heures après la première et la deuxième dose, enfin de 6 à 18 heures après la deuxième dose.

Tous les échantillons sont placés au réfrigérateur immédiatement après leur prélèvement. L'ampicilline y est dosée par une méthode microbiologique de diffusion sur plaque de gélose avec *B. subtilis* comme germe test.

Résultats

La figure 1 indique les concentrations sériques d'ampicilline observées chez les 10 sujets du groupe I après administration de l'équivalent de 500 mg d'ampicilline, une fois sous forme de pivampicilline en deux prises et une autre fois sous forme de probénécidate de pivampicilline en une prise. Les quantités d'antibiotique récupérées dans les urines sont schématisées à la figure 2.

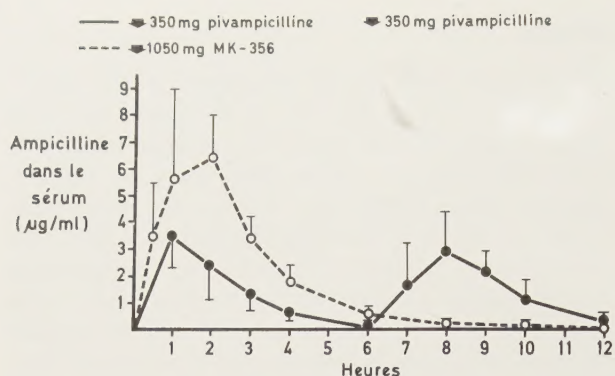


Fig. 1. Taux sériques d'ampicilline chez 10 sujets (moyenne et écart-type) après prise orale de 1050 mg de MK-356 à jeun (0 h), ou de 350 mg de pivampicilline à jeun puis 2 h après le repas (6 h). 1050 mg de MK-356 ou 2 fois 350 mg de pivampicilline correspondent à 500 mg d'ampicilline.

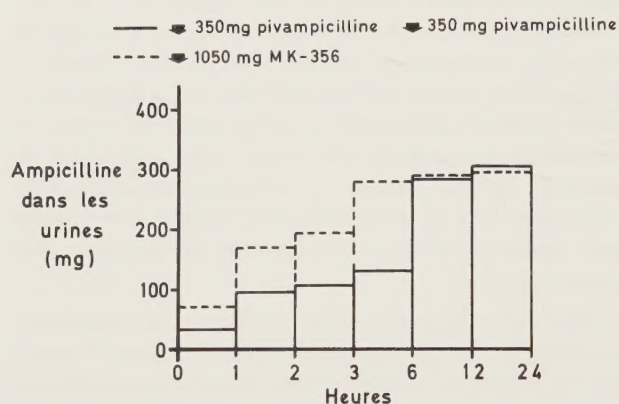


Fig. 2. Excrétion urinaire d'ampicilline (cumulative) après prise orale de 1050 mg de MK-356 à jeun (- - -), ou de 350 mg de pivampicilline à jeun (0 h) puis 2 h après le repas (6 h) (—). 1050 mg de MK-356 correspondent à 700 mg de pivampicilline ou 500 mg d'ampicilline.

Les figures 3 et 4 illustrent les mêmes valeurs pour les 10 sujets du groupe II, traités comme ceux du groupe I mais avec des doses doubles, correspondant à 1000 mg d'ampicilline. Ces données permettent de définir les caractéristiques pharmacocinétiques des deux médicaments.

Pivampicilline

Chez les sujets du groupe I, les taux sériques maximaux se situent 1 à 2 heures après la première prise de pivampicilline, à $4,32 \mu\text{g/ml}$ en moyenne. La demi-vie de décroissance mesure 52 minutes en moyenne. Les quantités d'antibiotique décelées dans le sérum sont nulles ou presque dès la 6e heure. L'excrétion urinaire correspond à 59 % de la quantité d'ampicilline ingérée, ce qui, par comparaison avec les observations faites après administration parentérale (3, 16, 26), indique une absorption pratiquement complète. Cette élimination urinaire a lieu pour plus de 95 % pendant les 6 heures qui suivent les prises.

Le groupe II permet de constater que le comportement d'une double dose est identique, à la seule différence que les concentrations sériques et urinaires sont deux fois plus fortes. Le maximum des taux sériques se situe à $8,3 \mu\text{g/ml}$ en moyenne. La demi-vie demeure pratiquement identique, à 55 minutes.

Les figures 1 et 3 montrent bien l'influence d'un repas sur l'absorption digestive du médicament. La première prise avait eu lieu après 12 heures de jeûne, tandis que la seconde se situe 2 heures après un repas. Dans ce dernier cas, les taux sériques maximaux sont sensiblement plus faibles ($3,66 \mu\text{g/ml}$ pour le premier groupe, $7,4$ pour le second) et plus tardifs, se situant

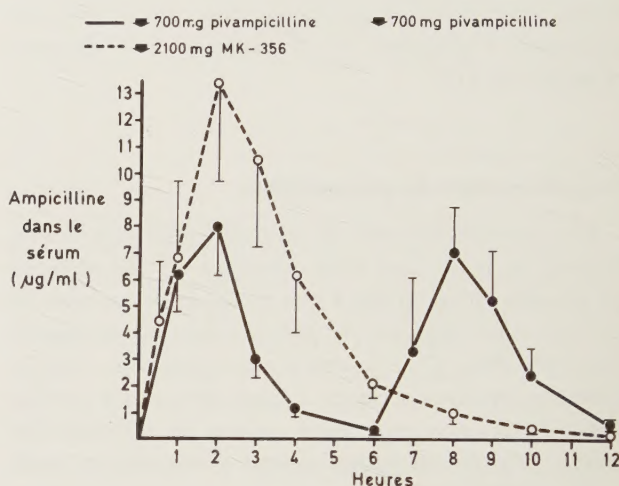


Fig. 3. Taux sériques d'ampicilline chez 10 sujets (moyenne et écart-type) après prise orale de 2100 mg de MK-356 à jeun (0 h), ou 700 mg de pivampicilline à jeun (0 h) puis 2 h après un repas (6 h). 2100 mg de MK-356 ou 2 fois 700 mg de pivampicilline correspondent à 1000 mg d'ampicilline.

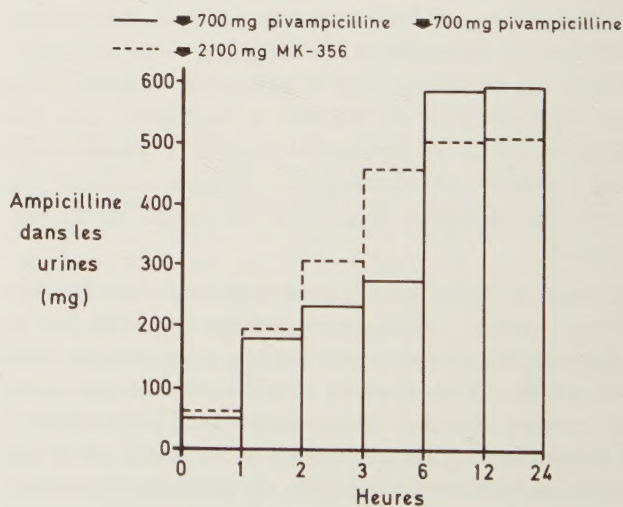


Fig. 4. Excrétion urinaire d'ampicilline (cumulative) après prise orale de 2100 mg de MK-356 à jeun (- - -) ou 700 mg de pivampicilline à jeun (0 h) puis 2 h après le repas (6 h) (—). 2100 mg de MK-356 correspondent à 1400 mg de pivampicilline ou 1000 mg d'ampicilline.

pour la plupart entre 2 et 3 heures, voire jusqu'à 4 heures après la prise de pivampicilline.

Probénécidate de pivampicilline (MK-356)

Groupe I. Après ingestion de 1050 mg de MK-356 (correspondant à 700 mg de pivampicilline ou 500 mg d'ampicilline) en prise unique, les maximums des taux sériques s'établissent en 1 à 2 heures, atteignant 7,56 $\mu\text{g/ml}$ (6,3 à 10,7). Les concentrations s'abaissent ensuite selon une demi-vie de 67 minutes, donc plus lentement que pour la pivampicilline ($p < 0,01$). Six heures après la prise, elles mesurent encore 0,51 $\mu\text{g/ml}$ et demeureront dosables à 8 heures pour ne devenir nulles qu'à 10 heures.

L'excrétion urinaire moyenne en 24 heures représente 59 % de la dose ingérée (maximum 64 %, minimum 55 %). Cette valeur, superposable à celle observée pour la pivampicilline, correspond à une absorption pratiquement complète. Près de 94 % de l'élimination urinaire totale a lieu dans les 6 heures qui suivent la prise du médicament, 5 % les 6 heures suivantes et seulement 1 % au cours des 12 dernières heures. Pendant les 6 premières heures, les concentrations urinaires d'antibiotique atteignent jusqu'à 2298 $\mu\text{g/ml}$. Elles ne s'abaissent à aucun moment et chez aucun sujet en dessous de 40 $\mu\text{g/ml}$; entre 6 et 12 heures, elles sont toujours supérieures à 26 $\mu\text{g/ml}$; bien entendu, elles connaissent de très grandes variations dues aux différences de diurèse.

Groupe II. Les 10 volontaires de ce groupe ont reçu une double dose de probénécidate de pivampicilline. Les taux sériques maximaux s'élèvent à 14,2 $\mu\text{g/ml}$, en 1 heure dans 3 cas, en 2 heures dans les 7 autres. Il est frappant de constater que la demi-vie de décroissance est ici plus lente qu'avec la dose simple, à 77 minutes en moyenne au lieu de 67 minutes ($p < 0,05$). Il en résulte qu'à 6 heures les concentrations sériques sont 4 fois plus fortes que pour le groupe I (2,1 $\mu\text{g/ml}$ au lieu de 0,51), alors que la dose a été seulement doublée. Elles mesurent 1 $\mu\text{g/ml}$ à 8 heures, 0,4 à 10 heures et sont encore décelables à 12 heures dans la majorité des cas.

Le léger retard d'élimination du médicament par rapport au groupe I ressort également des déterminations urinaires. Les quantités récupérées dans les urines en 24 heures représentent 51 % de la dose. Elles apparaissent dans les 6 premières heures pour 89 % de leur totalité, entre 6 et 12 heures pour 9 % et entre 12 et 24 heures pour 2 %. Les concentrations urinaires d'antibiotique représentent grosso modo le double de celles du groupe I.

Comparaison de doses équivalentes de pivampicilline et de MK-356

Les sujets du groupe I ont reçu à jeun l'équivalent de 500 mg d'ampicilline sous forme de MK-356 et ceux du groupe II, durant les 6 premières heures, la même quantité d'ampicilline sous forme de pivampicilline. Ils

permettent donc une utile comparaison du comportement des deux médicaments (fig. 5 et 6).

Une et 2 heures après la prise, les concentrations sériques déterminées par le MK-356 sont légèrement plus faibles, la moyenne des maximums se situant à 7,56 au lieu de 8,3 $\mu\text{g/ml}$ pour la pivampicilline. Comme la décroissance des taux sériques se fait de façon plus lente pour le MK-356 (demi-vie 67 min) que pour la pivampicilline (demi-vie 55 min), les deux courbes de concentration vont se croiser, peu avant la 3e heure, puis diverger. C'est ainsi que, 3 heures après la prise, les concentrations de MK-356 sont devenues plus élevées de 13 % que celles de pivampicilline; cette différence de comportement se poursuit avec le temps en s'accroissant: à la 4e heure, la différence est de 52 % et, au terme de 6 heures, de 70 %.

La période pendant laquelle les taux sériques d'ampicilline sont supérieurs à 1 $\mu\text{g/ml}$ atteint 264 minutes après absorption de MK-356 au lieu de 224 minutes après la prise d'une quantité équivalente de pivampicilline.

Reprenant la comparaison au sein du groupe I, dont les sujets ont absorbé à deux reprises 500 mg d'ampicilline, une fois sous forme de 2 ingestions de pivampicilline séparées par 6 heures d'intervalle et une fois sous forme de MK-356 en une prise, on constate que les périodes pendant lesquelles les taux sériques sont supé-

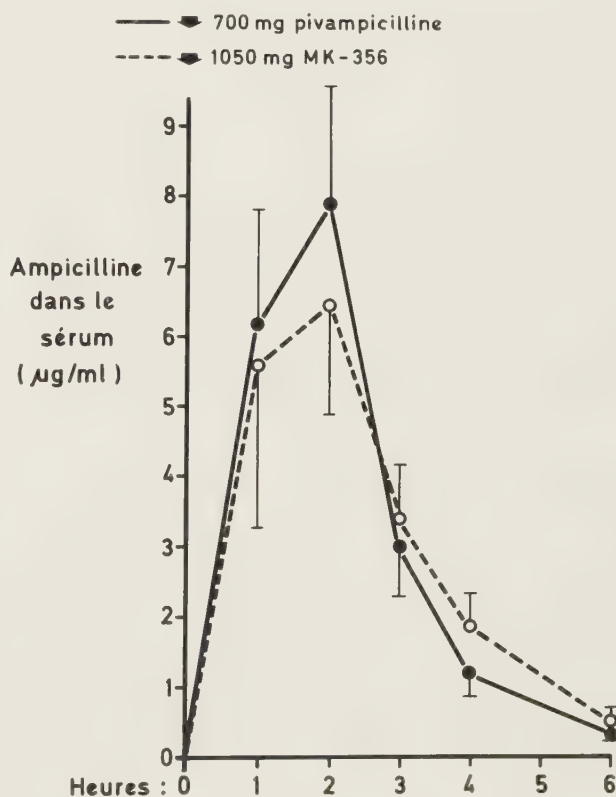


Fig. 5. Taux sériques d'ampicilline chez 10 sujets (moyenne et écart-type) après prise orale de 1050 mg de MK-356 à jeun ou 700 mg de pivampicilline à jeun (doses correspondant à 500 mg d'ampicilline).

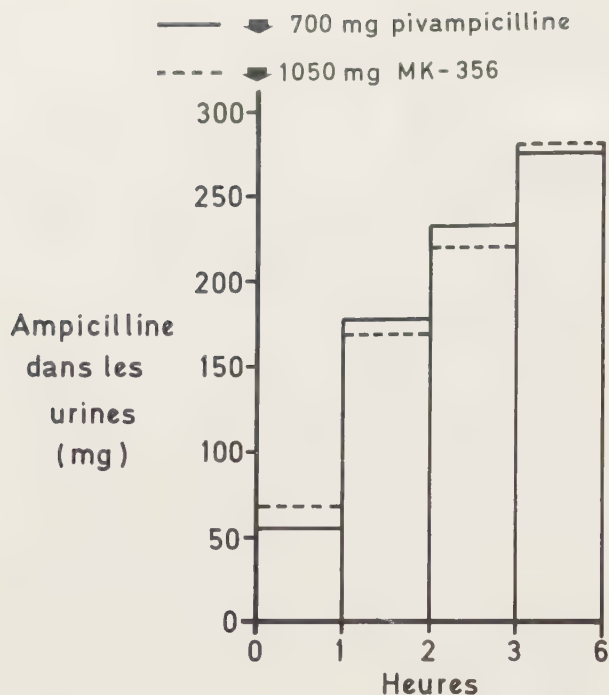


Fig. 6. Excrétion urinaire d'ampicilline (cumulative) après prise orale de 1050 mg de MK-356 (---) ou de 700 mg de pivampicilline (—) (doses correspondant à 500 mg d'ampicilline).

rieurs à 1 $\mu\text{g/ml}$ durent en moyenne 342 minutes pour la pivampicilline (157 minutes après la 1^{re} prise puis 185 minutes après la seconde) contre 264 minutes pour le MK-356. Pour le groupe II, ces valeurs mesurent respectivement 472 et 430 minutes.

La figure 6 montre que si, pour les deux médicaments, l'élimination globale d'ampicilline est pratiquement identique durant les 6 premières heures, ses modalités sont pourtant différentes. Les quantités éliminées durant les 3 heures qui suivent la prise de MK-356 sont plus faibles que pour la pivampicilline; en revanche, elles sont plus élevées les 3 heures suivantes — ce qui atteste l'intervention retardatrice du probénécide.

Commentaires

Nos constatations permettent de confirmer les caractéristiques pharmacocinétiques de la pivampicilline, que nous avons décrites ailleurs avec Gaudin (11). En bref, ce nouvel antibiotique présente sur l'ampicilline l'avantage d'une absorption digestive pratiquement complète. Hydrolysé en formaldéhyde et en ampicilline dès son passage de la paroi digestive, il détermine des taux sériques plus de deux fois supérieurs à ceux de l'ampicilline classique. Celle-ci, en effet, n'est absorbée qu'à 45 %, avec de larges variations individuelles (3). Cela représente un progrès décisif dans la recherche d'un dérivé de l'ampicilline aux caractéristiques pharmacocinétiques idéales.

L'étape suivante devrait aboutir à la mise au point d'un dérivé dont l'élimination soit plus lente que celle de l'ampicilline. Avec une demi-vie d'environ 50 minutes, cette dernière détermine en effet des concentrations sériques efficaces pendant un temps relativement court. Jusqu'ici, aucune modification de la formule chimique de cet antibiotique n'avait permis d'en modifier le comportement dans le sens souhaité sans en altérer les caractéristiques bactéricides.

Le probénécide de pivampicilline (MK-356) représente la première réalisation dans cette direction. Il ne s'agit pas d'une association de probénécide et de pivampicilline, mais d'un ester qui subit une double hydrolyse avant de pénétrer dans la circulation: en un premier temps, le probénécide se sépare de la pivampicilline; puis, en un second temps, cette dernière s'hydrolyse en formaldéhyde et ampicilline. Les quantités d'antibiotique récupérées dans les urines indiquent que l'absorption digestive est identique à celle de la pivampicilline, donc pratiquement complète. Néanmoins, les taux sériques maximaux sont un peu plus faibles; cette constatation relève du fait que le probénécide augmente l'espace de diffusion des pénicillines; elle peut être répétée lorsqu'on administre simultanément de l'ampicilline ou de la pénicilline et du probénécide.

La décroissance des taux sériques d'ampicilline après administration de MK-356 se fait plus lentement que pour la pivampicilline; pour les deux groupes étudiés ici, sa demi-vie mesure en effet 67 et 77 minutes (MK-356), au lieu de 52 et 55 minutes (pivampicilline). Il en résulte une prolongation de la durée d'efficacité de l'antibiotique. Ces différences sont significatives. Elles permettraient d'élargir quelque peu les intervalles entre les prises: si l'on donne 1000 mg d'ampicilline sous forme de pivampicilline toutes les 6 heures, les concentrations sériques se situent aux environs de 0,6 $\mu\text{g/ml}$ avant chaque nouvelle prise; on obtiendrait un résultat analogue en donnant la même quantité d'ampicilline sous forme de MK-356 toutes les 9 à 10 heures. Mais les pics sériques seraient du même coup plus espacés et un peu plus faibles, si bien que l'avantage n'est pas considérable. C'est pourquoi cette préparation n'a pas été introduite sur le marché, du moins jusqu'ici.

Nous avons constaté que la prolongation du temps de demi-vie du MK-356 par rapport à celui de la pivampicilline est plus prononcée pour les fortes doses (77 minutes) que pour les faibles doses (67 minutes). Cela relève de toute évidence de l'augmentation de la quantité de probénécide introduite dans l'organisme: 400 mg pour la faible dose (2 tablettes de MK-356), le double avec la forte dose. Des prolongations encore plus importantes peuvent être déterminées en donnant 2000 mg de probénécide avec une prise de pivampicilline, quelle que soit la quantité de l'antibiotique. Actuellement, ce résultat est obtenu sans difficulté en présentant ces deux médicaments en capsules séparées. Il y aurait donc inté-

rêt à modifier le rapport molaire pivampicilline/probénécide à 1:2 au lieu de 1:1.

Il n'en reste pas moins que la mise au point d'un ester combinant le probénécide et la pivampicilline représentait une tentative intéressante. Avec l'introduction de la pivampicilline, le problème de l'absorption de l'ampicilline a trouvé sa solution. Le MK-356 aura marqué un premier pas dans la recherche d'une ampicilline d'action prolongée. On voudrait qu'il soit suivi d'autres, qu'on souhaite décisifs.

Bibliographie

1. Brumfitt W., Percival A., Leigh D. A.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. A new penicillin active against *Pseudomonas pyocyanae*. *Lancet* I, 1289, 1967.
2. Duggar B. M. et coll.: Aureomycin — a new antibiotic. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51, 175, 1948.
3. Eichhoff I. C., Kislak J. F., Finland M.: Sodium ampicillin: absorption and excretion of intramuscular and intravenous doses in normal young men. *Amer. J. med. Sci.* 249, 163-171, 1965.
4. Fabre J., Berthoud S., Sitavanc L., Rossier J.: Comportement des antibiotiques dans le tractus digestif. *J. suisse Pharm.* 18, 616-626, 1972.
5. Fabre J., Burgy C., Rudhardt M., Herrera A.: The behaviour in man of C. P. 15, 464, a carbenicillin absorbed following oral administration. *Chemotherapy* 17, 334-343, 1972.
6. Fabre J., Milek E., Kalfopoulos P., Mérier G.: La cinétique des tétracyclines chez l'homme. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 593-598, 1971.
7. Fabre J., Pitton J. S., Virieux C., Laurencet F. L., Bernhardt J. P., Godel J. C.: Absorption, distribution et excrétion de la doxycycline chez l'homme. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 915-921, 1967.
8. Florey M. E.: Chlortetracycline. The clinical application of antibiotics, vol. III, p. 111. Oxford University Press. Londres, 1957.
9. Foltz E. L., West J. W., Breslow I. H., Wallik H.: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 11, 442-454, 1971.
10. Frederiksen E., Godtfredsen W. O., Nielsen B., Roholt K.: Le chlorure de pivampicilline, un nouvel antibiotique à large spectre pour l'administration orale. *Nord. Med.* 86, 1376-1380, 1971.
11. Gaudin G., Rueff F., Rudhardt M., Berthoud S.: La pivampicilline. Etude pharmacocinétique et clinique. *Praxis* 63, 322-330, 1974.
12. Gilliet F., Storck H.: Neues zur Therapie der Gonorrhöe. *Schweiz. med. Wschr.* 103, 564, 1973.
13. Goodman L. S., Gilman A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, pp. 1266-1267. 3e édition, McMillan édit., New York, 1965.
14. Guttman A. B.: Uricosuric drugs, with special reference to probenecid and sulfinpyrazone. *Adv. Pharmacol. Therap.* 4, 91, 1966.
15. Heine P. R.: Untersuchungen über einige pharmakokinetische Eigenschaften eines neuen Tetracyclin-Derivates: Minocycline. Thèse méd., Zurich, 1969.
16. Klein J. O., Finland M.: Ampicillin: activity in vitro and absorption and excretion in normal young men. *Amer. J. med. Sci.* 245, 544-555, 1963.
17. Kunin C. M.: Comparative serum binding, distribution and excretion of tetracycline and a new analogue, methacycline. *Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.)* 110, 311, 1962.
18. Kunin C. M.: A guide to the use of antibiotics in patients with renal disease. *Ann. intern. Med.* 67, 151-158, 1967.
19. Kunin C. M., Dornbusch A. C., Finland M.: Distribution and excretion of four tetracycline analogues in normal young men. *J. clin. Invest.* 38, 1950, 1959.
20. Kunin C. M., Finland M.: Demethylchlortetracycline: a new tetracycline antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity. *New Engl. J. Med.* 259, 999, 1958.
21. Kunin C. M., Finland M.: Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. III. Penicillin, streptomycin, erythromycin, and kanamycin, *J. clin. Invest.* 38, 1509-1519, 1959.
22. Laboratoire de recherche de Merck, Sharp & Dohme, West Point, Pa: Communication personnelle.
23. Lupinski I., Berthoud S.: Absorption de la pénicilline V et affections digestives. *Praxis* 62, 959-963, 1973.
24. Lyons R. W., Thornton G. F., Andriole V. T.: Carbenicillin. Clinical and laboratory studies. *J. infect. Dis.* 122, suppl., p. 104, 1970.
25. Mérier G., Laurencet F. L., Rudhardt M., Chuit A., Fabre J.: Behaviour of doxycycline in renal insufficiency. *Helvet. med. Acta* 35, 124-134, 1969.
26. Quinn E. L., Cox F., Jones D., Zarins L.: Clinical experience with parenteral ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 4, 226-232, 1964.
27. Reubi F., Vorburger C.: Renale und extrarenale Ausscheidung von Ampicillin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. *Pharmacol. Clin.* 1, 192-202, 1969.
28. Rudhardt M., Herrera A., Denizot M., Chavaz A., Fabre J.: Irrégularités dans l'absorption des pénicillines administrées par voie orale. *Praxis* 61, 803-808, 1970.
29. Schach von Wittenau M.: Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man. *Chemotherapy (Bâle)*, suppl. 13, 41, 1968.

